

**Spermiogrammparameter für
eine Indikation zur
Intracytoplasmatischen
Spermieninjektion (ICSI) statt
In-vitro-Fertilisation (IVF)**

Berichtsplan

Auftrag: N12-02
Version: 1.1
Stand: 19.11.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Spermiogrammparameter für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.08.2012

Interne Auftragsnummer:

N12-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Spermieninjektion – Intrazytoplasmatische, In-vitro-Fertilisation, Infertilität, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Sperm Injection – Intracytoplasmic, Fertilization in Vitro, Infertility, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	6
3 Projektbearbeitung	7
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	7
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	7
4 Methoden	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	8
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	8
4.1.4 Studientypen.....	9
4.1.5 Studiendauer.....	10
4.1.6 Weitere Studiencharakteristika.....	10
4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	10
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	11
4.2 Informationsbeschaffung	12
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	12
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	12
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	12
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	14
4.4.1 Surrogatvalidierung	14
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	14
4.4.3 Meta-Analysen	15
4.4.4 Sensitivitätsanalyse	16
4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	16
5 Literatur	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Spermiogrammparameter zur Indikationsstellung für eine ICSI gemäß Richtlinie des G-BA und dazugehörige Referenzwerte gemäß WHO.....	5
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ART	assisted reproductive technology
DIR	Deutsches IVF-Register
ESchG	Gesetz zum Schutz von Embryonen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVF	In-vitro-Fertilisation
ITT	intention to treat
MESA	mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TESE	testikuläre Spermienextraktion
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Definition und Epidemiologie des Krankheitsbildes

Die im vorliegenden Bericht adressierten Maßnahmen der künstlichen Befruchtung¹ werden zur Überwindung einer ungewollten Kinderlosigkeit eingesetzt. Einer ungewollten Kinderlosigkeit liegt eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit der Frau und / oder des Mannes zugrunde, die auch als Empfängnis- bzw. Zeugungsunfähigkeit bezeichnet wird. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) spricht übergeordnet von Infertilität, die als Erkrankung des reproduktiven Systems im klinischen Kontext dann vorliegt, wenn nach 12 oder mehr Monaten des regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs keine klinische Schwangerschaft eintritt [1]. In der jeweiligen Partnerschaft ist die primäre Infertilität (ungewollte Kinderlosigkeit ohne vorhergehende Lebendgeburt) von der sekundären Infertilität (ungewollte Kinderlosigkeit nach mindestens einer Lebendgeburt) zu unterscheiden [2].

Eine mehrjährige primäre Infertilität betrifft Schätzungen zufolge etwa 1 % bis 2 % aller mitteleuropäischen Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren [2]. Die entsprechende Prävalenz der sekundären Infertilität liegt bei etwa 10 % [2].

Als Ursachen für ungewollte Kinderlosigkeit werden Infektionen, Umwelteinflüsse, genetische sowie ernährungsabhängige Faktoren benannt [2]. Beispiele für klinische Befunde aufseiten der Frau sind Störungen des Menstruationszyklus, Schädigungen des Eileiters oder eine Endometriose [3]. Aufseiten des Mannes werden insbesondere Einschränkungen der Samenqualität genannt, die auf Störungen der Hoden, der ableitenden Samenwege und akzessorischen Drüsen, der Samendeposition sowie des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems zurückgeführt werden können [4]. Auch die Verlegung der reproduktiven Phase in ein höheres Lebensalter wird aufgrund der damit einhergehenden natürlichen Abnahme der Fruchtbarkeit als Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit benannt [2,3,5]. Diese Faktoren können sowohl isoliert als auch in Kombination als Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit identifiziert werden. Teilweise kann die Ursache für ungewollte Kinderlosigkeit nicht geklärt werden.

Maßnahmen zur Überwindung der ungewollten Kinderlosigkeit

Das Ziel jeder Maßnahme zur Überwindung der Infertilität ist die Geburt eines Kindes [6-14].

Im Folgenden werden die zu betrachtenden Interventionen der extrakorporalen Befruchtung In-vitro-Fertilisation (IVF) und Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) beschrieben. Beide werden meist erst nach weniger invasiven, aber erfolglosen Maßnahmen (beispielsweise intrauterine Insemination im Spontanzyklus) angewendet. Die IVF wird im Weiteren

¹ Im wissenschaftlichen Sprachgebrauch findet auch der Begriff assistierte Reproduktion – von assisted reproductive technology (ART) – Anwendung.

nicht als übergeordneter Sammelbegriff für Maßnahmen der extrakorporalen Befruchtung verstanden, sondern als eine spezifizierte Maßnahme wie unten definiert.

Den Maßnahmen der extrakorporalen Befruchtung geht in der Regel eine hormonelle Stimulation der Ovarien der Frau voraus [15]. Ziel dieser Behandlung ist die Gewinnung mehrerer befruchtungsfähiger Oozyten. Sie werden der Frau in der Regel unter Analgesedierung transvaginal entnommen und anschließend im Labor mit dem Samen des Mannes befruchtet.

Der wesentliche Unterschied zwischen der IVF und der ICSI liegt dabei in der Art der Zusammenführung von weiblichen und männlichen Keimzellen (Oozyten und Spermien):

Mit dem Ziel der spontanen Befruchtung werden im Rahmen der IVF Oozyten jeweils einzeln mit aufbereiteten Spermien aus dem Ejakulat des Mannes in einem Kulturgefäß zusammengebracht.

Demgegenüber wird bei der ICSI ein einzelnes Spermatozoon mit einer Mikropipette direkt in das Zytoplasma der Eizelle injiziert [16]. Diese Methode wurde entwickelt, um Paaren, bei denen eine schwerwiegende Einschränkung der Samenqualität des Mannes vorliegt und bei denen andere Methoden der extrakorporalen Befruchtung erfolglos blieben, eine Überwindung der Infertilität zu ermöglichen [17].

Wenn kein Ejakulat (Aspermie) oder hieraus keine Spermien (Azoospermie) gewonnen werden können, kann die ICSI im Wesentlichen mit den folgenden Methoden der Spermengewinnung kombiniert werden:

- mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA), also Spermengewinnung aus dem Nebenhoden
- testikuläre Spermienextraktion (TESE), also Spermengewinnung mittels Hodenbiopsie

Nicht jeder Versuch der Zusammenführung von Oozyte und aufbereiteten Spermien (IVF) beziehungsweise einem einzelnen Spermium (ICSI) führt zu einer Befruchtung. Bleibt eine Befruchtung bei allen behandelten Oozyten innerhalb eines Zyklus aus, so wird dies als totales Fertilisationsversagen bezeichnet. Kommt es innerhalb eines begonnenen Befruchtungszyklus mit der IVF aufgrund eines unzureichenden Befruchtungserfolgs – nur wenige oder keine Oozyten erweisen sich mehrere Stunden nach Inkubation der Oozyten mit dem aufbereiteten Sperma als befruchtet – zu einem Methodenwechsel, so wird diese ICSI als Rescue-ICSI bezeichnet.

Erfolgreich befruchtete Oozyten werden bei der IVF wie bei der ICSI nach weiterer Entwicklung in spezifischen Nährmedien (Embryokultur) in die Gebärmutter der Frau zurückgegeben (Embryotransfer) [18]. Nicht jeder Embryotransfer führt dabei zu einer Schwangerschaft und nicht jede Schwangerschaft führt zur Geburt eines Kindes.

Gegenwärtige Rahmenbedingungen für die Durchführung der IVF bzw. ICSI in Deutschland

Das Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz - ESchG) legt den gesetzlichen Rahmen für die Durchführung der IVF bzw. der ICSI in Deutschland fest [19]. Embryo wird hierin u. a. definiert als befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an. Das ESchG begrenzt die Maßnahmen der extrakorporalen Befruchtung auf den Zweck der Herbeiführung einer Schwangerschaft. Verboten sind insbesondere die Befruchtung von mehr Eizellen einer Frau, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen und der Transfer von mehr als 3 Embryonen innerhalb eines Zyklus.

Die (Muster-)Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion in der Fassung von 2006 gibt darüber hinaus Orientierung zu den medizinischen Voraussetzungen, weiteren Rahmenbedingungen wie Aufklärung, Beratung und Einwilligung und fachlichen, personellen und technischen Voraussetzungen sowie zur Qualitätssicherung inklusive Dokumentation [15]. Zu letztgenanntem Zweck wird das Deutsche IVF-Register (DIR) geführt.

In der Richtlinie des G-BA zur künstlichen Befruchtung [20] werden die Voraussetzungen für die Durchführung der IVF und der ICSI im Rahmen der Versorgung der gesetzlichen Krankenversicherung geregelt. Gegenüber 6 medizinischen Indikationen für eine IVF (darunter verschiedene Eileiterstörungen, vgl. [20]), ist die hier zu bewertende ICSI auf 2 Indikationen begrenzt:

- männliche Fertilitätsstörung, die anhand bestimmter Merkmale des Spermiogramms abzuleiten ist (siehe Tabelle 1)
- totales Fertilisationsversagen nach dem ersten Versuch einer IVF

Männliche Fertilitätsstörung wird in der Richtlinie des G-BA definiert als Unterschreiten der Grenzwerte für die in Tabelle 1 dokumentierten Spermiogrammparameter Spermienkonzentration, Gesamtmotilität, Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit und Spermienmorphologie. Die dokumentierten Werte beziehen sich auf Nativsperma. Für eine alternative Aufbereitung des Spermas (Swim-up-Test) gelten andere Grenzwerte (vgl. [20]). Sind nicht alle 4 Kriterien gleichzeitig erfüllt, beträgt der prozentuale Anteil von Spermien mit schneller progressiver Vorwärtsbeweglichkeit jedoch weniger als 15 %, kann alleine aufgrund dieses Spermiogrammparameters eine Indikation zur ICSI gestellt werden.

Die Definition der Indikation männliche Fertilitätsstörung nimmt Bezug auf WHO-Vorgaben aus dem Jahr 1999, welche im Jahr 2010 ausgehend von einer Untersuchung durch die WHO-Arbeitsgruppe Cooper et al. [21] maßgeblich geändert wurden. Während den zurückliegenden WHO-Vorgaben im Wesentlichen Erfahrungswerte aus Untersuchungen gesunder Männer zugrunde lagen [22,23], basieren die neuen Referenzwerte auf Analysen der Samenqualität von Männern, die innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer Kontrazeption ein Kind

zeugten [21,24]. Außerdem wurde im Zuge der Überarbeitung der Referenzwerte die Differenzierung von Spermien mit progressiver Beweglichkeit in solche mit schneller und langsamer Vorwärtsbeweglichkeit aufgehoben (siehe Tabelle 1). Wegen der bisherigen Bezugnahme der G-BA Richtlinie auf die nun nicht mehr aktuellen WHO-Vorgaben zur Spermiogrammauswertung ist es notwendig, die Indikationsstellung für eine ICSI in Abhängigkeit von Spermiogrammparametern neu zu bewerten.

Eine vergleichende Darstellung der bisher vom G-BA festgelegten Grenzwerte für bestimmte Spermiogrammparameter, der ursprünglichen WHO-Vorgaben aus dem Jahr 1999 sowie der aktuellen WHO-Vorgaben zu diesen Parametern findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Spermiogrammparameter zur Indikationsstellung für eine ICSI gemäß Richtlinie des G-BA und dazugehörige Referenzwerte gemäß WHO [20,22-24]

Spermiogrammparameter ^a	G-BA-Richtlinie ^{b, c} (Indikationsstellung für eine ICSI)	WHO-Referenzwerte 1999 ^{b, d}	WHO-Referenzwerte 2010 [95 %-KI] ^{b, e}
Spermienkonzentration in Millionen / Milliliter	< 10	≥ 20	15 [12; 16]
Gesamtmotilität ^f (progressiv und nichtprogressiv) in %	< 30 ^g	k. A. ^h	40 [38; 42]
Summe Spermien mit progressiver Beweglichkeit in %	k. A.	≥ 50 ^h	32 [31; 34]
Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit in %	< 25	≥ 25 ^h	k. A.
Spermienmorphologie (normale Formen) in %	< 20	≥ 15 ⁱ	4 [3; 4]

a: Die Auswahl der dokumentierten Spermiogrammparameter resultiert aus den in der Richtlinie des G-BA zur künstlichen Befruchtung herangezogenen Spermiogrammparameter zur Indikationsstellung für eine ICSI. Hieraus ergibt sich keine Eingrenzung der zu berücksichtigenden Spermiogrammparameter im Rahmen der vorliegenden Untersuchung.

b: Die Angaben beziehen sich auf Nativsperma.

c: Gemäß G-BA-Richtlinie müssen diese 4 genannten Kriterien gleichzeitig erfüllt sein. Trifft dies nicht zu, der prozentuale Anteil von Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit beträgt jedoch < 15 %, liegt alleine anhand dieses Spermiogrammparameters eine Indikation zur ICSI vor [20].

d: gemäß 4. Auflage des WHO Laborhandbuchs aus dem Jahr 1999 konsensusbasierte Referenzwerte für gesunde Männer [22]

e: Gemäß der 5. Auflage des WHO Laborhandbuchs aus dem Jahr 2010 sind die 5. Perzentile der Ejakulatcharakteristika von Männern, deren Partnerinnen innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Kontrazeption schwanger wurden mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt [23].

f: Prozentualer Anteil der Spermien mit schneller (≥ 25 µm/s bei 37 °C oder ≥ 20 µm/s bei 20 °C: Kategorie „a“ nach WHO 1999) und langsamer Vorwärtsbeweglichkeit (< 25 µm/s bei 37 °C oder < 20 µm/s bei 20 °C, aber ≥ 5 µm/s: Kategorie „b“ nach WHO 1999) – zusammen progressive Beweglichkeit – sowie nichtprogressiver Beweglichkeit (< 5 µm/s) [22]; in [24] Aufhebung der Differenzierung zwischen Kategorie „a“ und „b“

g: In der Richtlinie des G-BA zur künstlichen Befruchtung wird nicht näher spezifiziert, welche Motilitätskategorien hierunter subsumiert werden.

h: Aus [23]; als Referenzwert gegeben sind entweder mindestens 50 % Spermien mit progressiver Beweglichkeit oder mindestens 25 % Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit.

i: Die Anwendung sogenannter strenger Kriterien zur Definition und Erfassung normal geformter Spermien mit einem Referenzwert von 15 % wird als fakultativ aufgeführt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; WHO: World Health Organization

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer IVF in Abhängigkeit von Spermiogrammparametern (Teilziel 1)
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einer ICSI im Vergleich zu einer Behandlung mit einer weiteren IVF in Abhängigkeit von einem Fertilisationsversagen im vorausgegangenen IVF-Versuch (Teilziel 2)

jeweils bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Untersuchungserkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und Spermiogrammparametern sollen dazu dienen, Spermiogrammparameter für eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer IVF zu identifizieren und zu charakterisieren.

Untersuchungserkenntnisse über die Stärke des Zusammenhangs zwischen beobachteten Effekten und einem Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch – entsprechend der jeweiligen Definition in den Studien – sollen dazu dienen, zu beurteilen welche Form von Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer weiteren IVF begründet.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 27.08.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Spermioigrammparametern für eine Indikation zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) statt In-vitro-Fertilisation (IVF) beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Patientenvertretern unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 28.05.2013 wurde am 05.06.2013 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 03.07.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Studien, die keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, jedoch zum Endpunkt Schwangerschaft berichten, werden unter Würdigung des § 27a SGB V (künstliche Befruchtung), wonach die künstliche Befruchtung der Herbeiführung einer Schwangerschaft dient, ergänzend dargestellt. Daten aus diesen Studien werden nicht zur Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens herangezogen (Abschnitt 4.1.3).
- In Anpassung an Abschnitt 4.1.4 wurde Einschlusskriterium E6 modifiziert; alle Auswertungen auf Basis von Oozyten (und nicht nur solche aus Studien mit Randomisierung von Oozyten) bedürfen einer adäquaten statistischen Analyse, in der die Abhängigkeit der Daten berücksichtigt wird (Abschnitt 4.1.7).

Darüber hinaus ergaben sich im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertungen werden Studien mit Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit berücksichtigt. Es gilt keine Einschränkung hinsichtlich der Definition von ungewollter Kinderlosigkeit wie beispielsweise Dauer oder Ursache der ungewollten Kinderlosigkeit.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen sind Maßnahmen der künstlichen Befruchtung, die eine ICSI beinhalten.

Als Vergleichsinterventionen werden Maßnahmen der künstlichen Befruchtung betrachtet, die eine IVF beinhalten.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Lebendgeburt
- Mortalität von Frau und Mann
- unerwünschte Wirkungen aufseiten der Frau im Rahmen der Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung, während der Schwangerschaft und unter Geburt (beispielsweise ovarielles Hyperstimulationssyndrom, Extrauterin gravidität, Abort)
- unerwünschte Wirkungen aufseiten des Mannes (beispielsweise Erektions- oder Ejakulationsstörungen)
- Morbidität und Mortalität des geborenen Kindes (inklusive Totgeburt)
- psychopathologische Symptome (wie Depression) auf Seiten der Frau und / oder des Mannes
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Frau und Mann

Zusätzlich wird der Endpunkt Schwangerschaft betrachtet und die entsprechenden zugehörigen Effekte werden dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich auf Basis dieser Zielgröße jedoch nicht ergeben, da Schwangerschaften zwar ein notwendiges aber kein hinreichendes Kriterium für die Herbeiführung von Lebendgeburten sind. Studien, die keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, jedoch zum Endpunkt Schwangerschaft berichten, werden zusätzlich identifiziert und ergänzend dargestellt.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Folgender Endpunkt wird nur dann berücksichtigt, wenn nachgewiesen werden kann, dass er als valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt anzusehen ist:

- Fertilisationserfolg in vitro

Eine erfolgreiche Fertilisation in vitro ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für die Zielerreichung der zu bewertenden Interventionen. Ziel ist die Geburt eines Kindes.

Eine Vorabrecherche zum Thema ergab, dass Studien durchgeführt wurden, die für den Vergleich der beiden interessierenden Interventionen (ICSI beziehungsweise IVF) als Randomisierungseinheit nicht Paare, sondern Oozyten herangezogen haben. Die entnommenen Oozyten wurden in solchen Studien zufällig den beiden zu bewertenden Interventionen zugeteilt. In solchen Studien findet spätestens zum Zeitpunkt des Embryotransfers eine Selektion von befruchteten Oozyten statt. Infolgedessen können beispielsweise pro Frau nur für eine der beiden Interventionen die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte erhoben werden. Praktisch bedeutet dies, dass beispielsweise ausschließlich durch eine IVF erzeugte Embryonen transferiert werden und in der Folge keine weiteren Daten zur ICSI erhoben werden können oder umgekehrt. Außerdem ist für den Fall eines Transfers von jeweils einem Embryo der beiden zu bewertenden Maßnahmen eine vergleichende Betrachtung ausgeschlossen, da Ereignisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nicht mehr einer der Interventionen zugeordnet werden können. Eine vergleichende Bewertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist auf der Basis solcher Oozyten-Studien daher zunächst nicht möglich.

Derartige Oozyten-Studien könnten jedoch berücksichtigt werden, sofern der Endpunkt Fertilisationserfolg in vitro als valides Surrogat des patientenrelevanten Endpunkts Lebendgeburt angesehen werden kann. Dieser Nachweis kann prinzipiell auf Grundlage von Studien mit der Randomisierungseinheit Paare erfolgen und wird in Abschnitt 4.4.1 beschrieben.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

In der vorliegenden Bewertung werden neben paarbasierten Studien oozytenbasierte Studien nur dann berücksichtigt, wenn nachgewiesen werden kann, dass der Endpunkt Fertilisationserfolg in vitro als valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt anzusehen ist. Sofern für den Fertilisationserfolg in vitro eine oozytenbasierte Auswertung – unabhängig von der Art der Studie – vorliegt, kann diese nur eingeschlossen werden, wenn die Abhängigkeit der Daten bei der statistischen Auswertung berücksichtigt wurde.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Weitere Studiencharakteristika

Für Teilziel 1: Angaben zur Fertilität des Mannes

Zur Bearbeitung der Fragestellung, die sich mit der Identifikation und Charakterisierung von Spermiogrammparametern für eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer IVF befasst, muss in den Studien eine Charakterisierung der Fertilität des Mannes erfolgen. Diese muss eine Einordnung der Samenqualität (wie Normozoospermie oder Oligozoospermie gemäß WHO-Laborhandbuch 2010 [24]) erlauben und damit Rückschlüsse auf Spermiogrammparameter ermöglichen.

Für Teilziel 2: Angaben zum Fertilisationsversagen

Zur Bearbeitung der Frage welche Form von Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch eine Indikationsstellung zu einer ICSI statt einer weiteren IVF begründet, muss in den Studien eine Charakterisierung des Fertilisationsversagens erfolgen.

4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Tabelle 2 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Paare mit ungewollter Kinderlosigkeit (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Maßnahmen der künstlichen Befruchtung, die eine ICSI beinhalten (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Maßnahmen der künstlichen Befruchtung, die eine IVF beinhalten (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6	Bei oozytenbasierten Auswertungen: Vorliegen von Analysen wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert ^a
E7a	<u>Für Teilziel 1:</u> Angaben zur Fertilität des Mannes wie in Abschnitt 4.1.6 formuliert
E7b	<u>Für Teilziel 2:</u> Angaben zum Fertilisationsversagen wie in Abschnitt 4.1.6 formuliert
E8	Vollpublikation verfügbar ^b
E9	Publikationssprache Deutsch oder Englisch; andere Sprachen, wenn englischer Titel oder Abstract, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht, vorhanden sind
Ausschlusskriterium	
A1	Oozyten-Studie sofern die Validität des Endpunkts Fertilisationserfolg in vitro für den patientenrelevanten Endpunkt Lebendgeburt nicht gezeigt werden kann (siehe Abschnitt 4.1.3)
<p>a: Paarbasierte Studien mit oozytenbasierter Auswertung zum Fertilisationserfolg in vitro, die E4 erfüllen, werden aufgrund einer Verletzung von E6 nicht ausgeschlossen.</p> <p>b: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [25] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [26] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization</p>	

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Paare dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens

80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

Im Fall der Berücksichtigung von Oozyten-Studien (siehe Abschnitt 4.1.3) wird dieses Vorgehen ebenfalls angewendet.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Suchquellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien / Informationen herangezogen werden:

- systematische Übersichten
- öffentlich zugängliche Studienregister
- ggf. Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- bibliografische Literaturrecherche
- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus der folgenden Suchquelle werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Paares sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Surrogatvalidierung

Die Validität des bei der Nutzenbewertung gewählten Surrogatendpunktes (Fertilisationserfolg in vitro) ist nach Kenntnis des Instituts für den betreffenden patientenrelevanten Endpunkt (Lebendgeburt) bislang nicht untersucht. Um dennoch Schlüsse von diesem Surrogatendpunkt auf den eigentlich interessierenden Endpunkt zu erlauben, wird im Rahmen des Berichts eine entsprechende Validierung angestrebt. Das Vorgehen folgt der vom Institut vorgeschlagenen Methodik [27] zum Einsatz von Surrogatendpunkten in der Nutzenbewertung.

Dementsprechend werden alle RCTs herangezogen, in denen Effekte sowohl auf den Surrogatendpunkt als auch auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt im Rahmen des gegebenen Indikationsbereichs und innerhalb von vergleichbaren Interventionen untersucht wurden. Mit einem korrelationsbasierten Ansatz (vgl. [28]) wird die Stärke des Zusammenhangs von Behandlungseffekten auf die beiden Endpunkte geschätzt. Beispielsweise kann dann im Fall einer hohen Korrelation statt des interessierenden patientenrelevanten Endpunkts der Surrogatendpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die ausführliche Darstellung ist [27] zu entnehmen.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse für Teilziel 1 erfolgt

jeweils unter besonderer Berücksichtigung von Spermiogrammparametern oder Aussagen zur Samenqualität – sofern die Datenlage es erfordert (siehe Abschnitt 4.4.5). Die Gegenüberstellung der Ergebnisse für Teilziel 2 erfolgt analog unter Berücksichtigung der Form des Fertilisationsversagens in einem vorausgegangenen IVF-Versuch (siehe Abschnitt 4.4.5).

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Paare nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Paare basieren, das heißt, wenn der Anteil der Paare ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [29].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [30].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Im Fall der Berücksichtigung von Oozyten-Studien (siehe Abschnitt 4.1.3) wird dieses Vorgehen ebenfalls angewendet.

4.4.3 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [31]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [32].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [33]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5).

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionsanalysen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Fertilität des Mannes (Samenqualität)
- Fertilisationsversagen in einem vorausgegangenen IVF-Versuch

- Alter (der Frau oder des Mannes)
- Fertilität der Frau
- Dauer der ungewollten Kinderlosigkeit des Paares
- Parität
- Konformität der untersuchten Interventionen mit dem ESchG (beispielsweise Embryonenselektion)

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literatur

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009; 24(11): 2683-2687.
2. Mascarenhas M, Flaxman S, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens G. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; 9(12): e1001356.
3. Strauß B, Beyer K, Henning K, Hoppe I, Starker W. Ungewollte Kinderlosigkeit. Berlin: Robert Koch-Institut; 2004. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 20). URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reUzuR53Jx9JI/PDF/27ZIDyKPODMF_5320.pdf.
4. Tüttelmann E, Nieschlag E. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Ed). *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Heidelberg: Springer; 2009. S. 90-96.
5. Deutsches IVF-Register. DIR-Jahrbuch 2011. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2012; 9(Suppl 1): 1-40.
6. Karpman E, Williams DH, Lipshultz LI. IVF and ICSI in male infertility: update on outcomes, risks, and costs. *ScientificWorldJournal* 2005; 5: 922-932.
7. Schieve LA, Reynolds MA. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Challenges in measuring and reporting success rates for assisted reproductive technology treatments: what is optimal? *Hum Reprod* 2004; 19(4): 778-782.
8. Dickey RP, Sartor BM, Pyrzak R. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? No single outcome measure is satisfactory when evaluating success in assisted reproduction: both twin births and singleton births should be counted as successes. *Hum Reprod* 2004; 19(4): 783-787.
9. Davies MJ, Wang JX, Norman RJ. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Assessing the BESST index for reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004; 19(5): 1049-1051.
10. Bhattacharya S, Templeton A. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Redefining success in the context of elective single embryo transfer: evidence, intuition and financial reality. *Hum Reprod* 2004; 19(9): 1939-1942.
11. Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 455-457.
12. Dapuzzo L, Seitz FE, Dodson WC, Stetter C, Kunselman AR, Legro RS. Incomplete and inconsistent reporting of maternal and fetal outcomes in infertility treatment trials. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2527-2530.

13. Gunby JL, Daya S, Olive D, Brown J. Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004378.
14. Twisk M, Mastenbroek S, Van Wely M, Heineman MJ, Van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005291.
15. Diedrich K, Hepp H, Kentenich H, Kreß H, Lilie H, Neises M et al. (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion: Novelle 2006. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(20): A1392-A1403.
16. Pschyrembel: klinisches Wörterbuch. Berlin: De Gruyter; 2007.
17. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340(8810): 17-18.
18. Merchant R, Gandhi G, Allahbadia GN. In vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection for male infertility. *Indian J Urol* 2011; 27(1): 121-132.
19. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz - ESchG) [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/eschg/gesamt.pdf>.
20. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“) [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-661/KB-RL_2012-10-18.pdf.
21. Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16(3): 231-245.
22. World Health Organisation. WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. Berlin: Springer; 1999.
23. Erratum: WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. *Reproduktionsmedizin* 2000; 16(2): 174.
24. Nieschlag E, Schlatt S, Behre HM, Kliesch S (Ed). WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufbereitung des menschlichen Ejakulates. Berlin: Springer; 2012.
25. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

26. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05 [online]. 31.01.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf.
28. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
29. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
30. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
32. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
33. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.